

統一を図っている。EP に記載されれば施行は各国同時に行われる。

#### 4) 各界との連携

EP は EU の規制になるとともに、EU からの要求に対応している。EDQM と EMEA の事務局で科学的な面で密接につながっており、専門家を選任し、実験計画、作業プログラムを共同で作成する。

業界との繋がりについては、セミナーや会議を開催し接触している。EP の使用方法のトレーニングコースなども行い、これには業界の QC 関係者以外にライセンスオーソリティー、査察官なども参加している。また、Pharmaeuropa をコミュニケーションの場として使用し、作業プログラムも web 上に公開し、PDG ミーティングごとに業界と接触している。また Tripec とも話し合うなど企業との接触を行い緊密な関係を保っている。

## 2. 改訂システム

### 1) 組織

委員会は各国代表者からなるが、1 国 3 名で、規制当局、業界、学会(academia)所属の人であるが、少なくとも一人は規制当局が参加することになっている。委員会は年 3 回開催され、作業プログラムと政策を決定する。オブザーバーの参加も認められている。

専門家グループのメンバーは各国の推薦を受け、コミッションが指名する。メンバーの任期は 3 年である。特殊なタスクについては民間の専門家を任命する可能性もある。メンバー数は約 12 名であるが、原則 1 国一名である。会合は年 1 回～3 回開催される。16 グループに分類され、微生物試験、抗生物質、生物薬品、有機化学、製剤、放射性医薬品、ワクチン、プラスチック容器などがある。作業部会を作って活動し、現在は 12 グループが活動している。

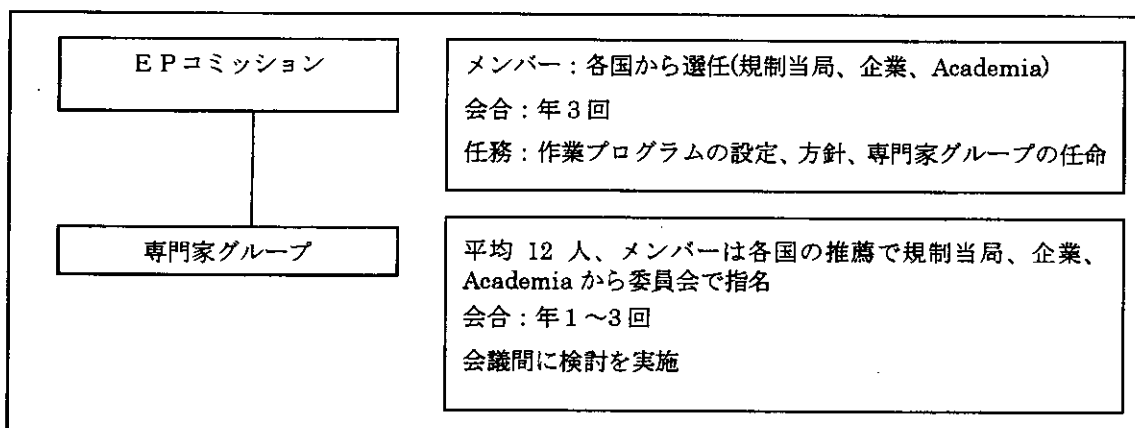


図 3

### 2) 改訂手続き

手続きとしては下記の 4 種あり、専門家グループ、各国の各条に記載されているもの、開発企業と各国の局方との直接の共同作業、開発企業と EDQM が調整する場合がある。

コミッションで作業プログラムを作り、ドラフトを 2 つ以上のラボでチェックするが、検討には、企業も参加できる。Pharmeuropa に掲載されたら公的なラボで確認し、変更がなければコミッションに提案され、変更がある場合は Pharmeuropa に公開する。コミッションに提案されてから 6 ヶ月後に公示され、公示後 6 ヶ月で施行される。早くて 2～3 年のスパンで進

表1 現在 EP で活動中の専門家グループ

グループ No.	検討内容	備考
G 1	微生物試験	
G 6	生物薬品	
G 6 B	血液製剤	
G 7	抗生物質	
G 1 0 A~D	有機化学薬品	
G 1 1	天然物、アルカロイド等	合成品も扱う
G 1 2	製剤総則	
G 1 3 A, B	生薬	
G 1 3 H	油脂	
G14	放射線医薬品	
G15	ワクチン	
G16	プラスチック容器	

むが、各条は難しい場合は4年かかる場合もある。

作業プログラムは各国代表、専門家グループ、EDQM から提案することができる。

新規各条制定の場合は、特許切れの2~3年前から作り始め、特許が切れたときには収載されるように計画している。各条収載の優先順位は医薬品の重要性、広範囲に使用されているか、何カ国で承認されているか、市場での品質に問題ないかなどで判断され、添加剤の場合はこのほかに優先度、使用方法によっても影響され、注射剤に使用される場合は優先度が高くなる。

現在の作業プログラムは化学薬品が200品目、抗生物質が12品目、生薬が60品目、その他がある。収載方法としては次の4種がある。

方法1 マルチソースについてはドラフトを専門家グループに配られ、1箇所以上のOMCLで検討される。プログラムは公表され、希望すれば企業も検討に参加できる。

方法2 各国局方にあるものはEPに整合させるため、各国間で差があるものは優先度が高くなる。実験的作業はEDQMが行うが、各国の局方が古い場合は作業が多くなり専門家グループへ移す。

方法3 シングルソースの場合は直接開発会社と行い、各局方によって作業がコーディネートされる。

方法4 シングルソースの場合は直接開発会社と行い、EDQMによって作業がコーディネートされる。

各条の改正プログラムはコミッションで決められるが、各国代表、専門家グループ、事務局から提言できる。企業は各国代表あるいは事務局経由で行い、改正提案の場合はデータを添付して行う。改正の理由には原料の変更で不純物に変化した場合、品質が改善された場合、新たに品質上の問題が出たとき、分析法の進歩、ICHとEPテキストがあっていない場合、ミスの訂正などがある。

改正手続きは基本的には新規と同様であるが、軽微な改正で利害関係がないときには手順を省略する場合がある。

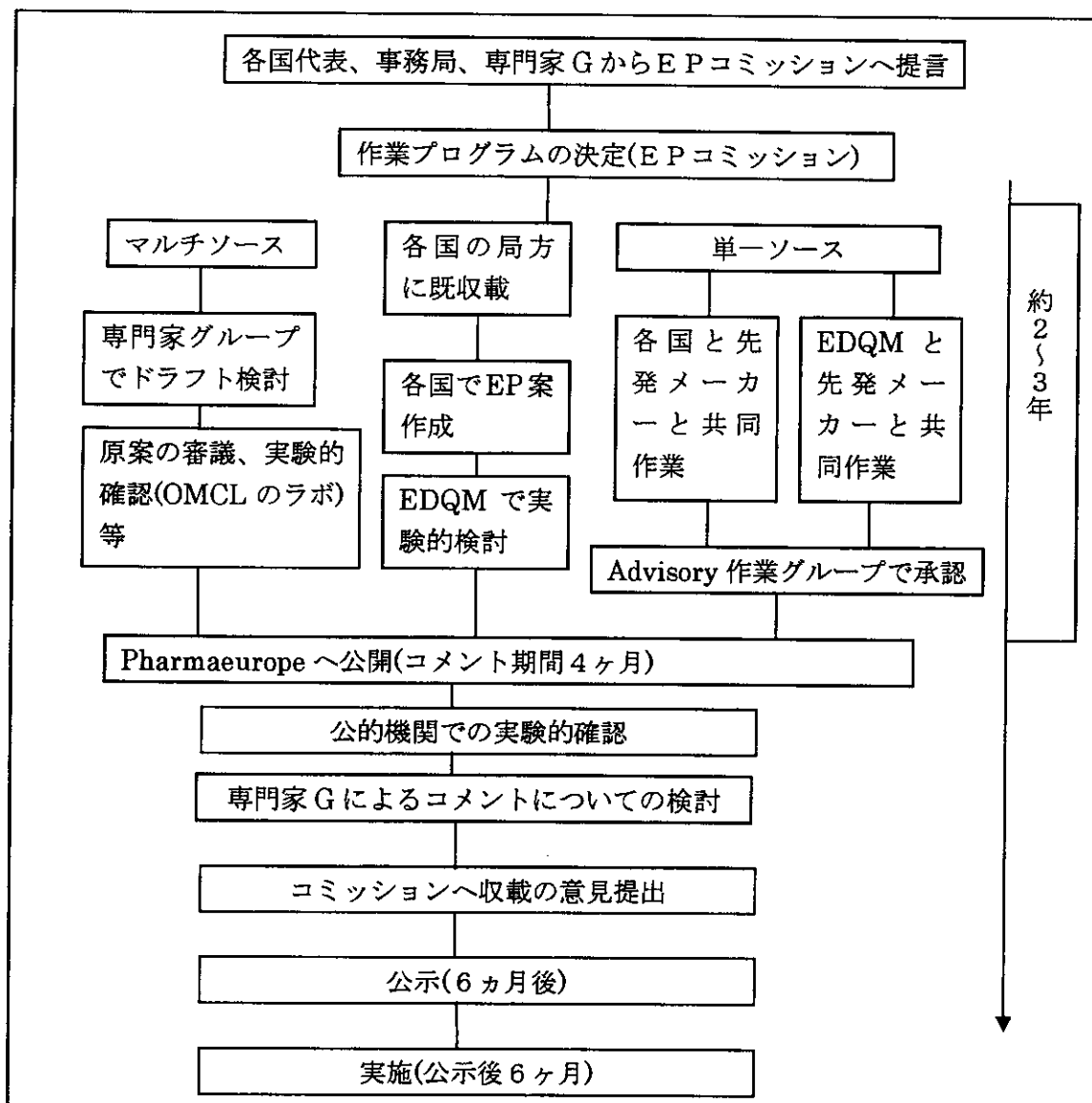


図4 EP各条改訂手順

表2 EP改訂手法

手法	品目	作業方法
Procedure 1	Multi-source の品目	専門家Gで原案検討、2ラボ以上のラボで検討
Procedure 2	各国の各条にある品目	EDQMで実験、advisory working Gによる認可
Procedure 3	Single-source の品目	各国局方が先発企業と調整
Procedure 4	Single-source の品目	EDQMが先発企業と調整

## 2) 不純物の取り扱い

不純物は承認されたすべての起源を考慮して、構造式、化学名を収載し、その情報は企業から得ている(5th EditionではQualified ImpuritiesをSpecified Impuritiesとする)。検知可能な不純物は実際に入っていない場合も、また初期にあったがその後除去されるようになったものも記載し、EUでは製薬会社はすべての不純物を示さなければならない。

現在のEPは不純物の管理に強い関心を持っており、古い製品にも適用し、不純物の管理は

ICHの考え方に従う。添加物、国際調和の問題も関心のあるテーマである。

### 3) 収載時期と局方の国際調和 (PDG)

原案作成は企業が行い、特許が切れる前に行うが、典型的な場合は承認後 6~7 年後であろう。企業から申し出されるときもあるが、すべての企業が作業したいと思っていない。収載の判断基準、処方箋の頻度、生産量、患者数などがファクターとなり、評価はコミッションで行う。

PDGで合意された事項は、EPが取り込めば自動的に規制に取り込まれる。

### 3. 標準品、標準物質

インハウス標準品を認めているが、EP標準品を対照に評価して設定する必要がある。各条の増加とともに標準品の設定数が増加し、それに伴い売り上げも増加している。

1) 設定手順：年間計画を作成し、供給元の確認、標準物質原料の発注、受領して登録番号付与して保管する。複数のラボで試験、報告書案を作成し、専門家グループにドラフトを提出する。専門家グループが承認すると調剤し、ラベリングを行う。最終報告書をEP委員会へ提出し、承認されるとリリースが可能となる。

2) 品質：用途で試験方法が異なり、IR、TLC、純度試験 (HPLC)、定量法、システム適合性等に使用されるが、確認試験等の場合はEPのラボで、定量法の標準品の場合は通常 5 箇所 (専門家グループ、OMCL、製造業者、EDQM) のラボで実施し、リーダーはEDQMとする。各条そのものの標準品の場合は生産バッチでいいが、ほとんどが 99.0%以上の純度で、不純物の場合は単離あるいは合成され定量に使用する場合は 95.0%以上、その他の場合は 90.0%以上の純度を要求される。

類縁物質に使用する CRS については EDQM のラボは構造決定、各条の試験、純度試験、水分、必要あればクロマトグラムを提供する。

定量法用の標準品は 5 箇所のラボで特別のプロトコルに基づいて、各条に記載された方法に基づいて値付けされる。HPLC の場合は 100%から不純物、水分、残留溶媒等を差し引いた値とする。USP の場合は共同トライアルで別方法を使用し、無水物換算で行われる。

### 4. EP各条への適合証明

80 年後半、原料がマルチ化し、各条の不純物プロファイル等に透明性の欠如があり、各条に従って管理されていることの証明書が必要であった。各条の物質以外の不純物は限定されていなければならない、明らかとなっている全ての不純物を記載する。

各条の透明性が要求され、それを確保するため不純物のプロファイル等を明らかにする必要がある。

TSE と証明：EMEA の要望で TSE もカバーし、この運営委員会は 11 名からなり政策を決定する。この下に運営委員会でノミネートされたアセッサが 16 カ国から 80 名おり (EDQM 13 名)、書類はアセッサへ送られる。

証明書の有効期間は 5 年、いかなる変更点も報告され、各条、ジェネラルテキストが変更された場合は、必要の応じ CEP が改正される。

製造所の査察：国籍の異なる 2 名のチームで実施され、GMP 適合性をチェックする。発行は認証数とともに増加し、2001 年は TSE の関係で増加した。

ユーザーは直接 EDQM とコンタクトが可能である。CEP の利点としては作業重複の防止であり、31 カ国で認められている。

## 5. ラボ、購買業務

組織としては、化学薬品関係では監督者が4名、実験者が12人、生物薬品関係では監督者が2名、実験者が5名である。

標準品は1500種扱っているが、毎年60~100個ずつ増加している。ひとつおりの機器は所有しているが、NMRの測定は民間へ委託している。近い将来にNMRの測定はOMCLへ変更する予定で、分解能は300MHzを使用している。

TLCデータはビデオスキャナーで読み込み、コンピュータで保管している。実験者は高校卒業後専門学校を出て企業で3年~4年勤務した人を採用し、実験者の教育は5~6回/年実施している。監督者は修士以上を採用している。

入在庫の管理はトレーサビリティが取れるように実施している。また、試料の保管は同ロットを2箇所の倉庫で保管し、ひとつは予備としている。

## II. USP 調査 (12月12日~16日)

調査日：12月12~16日

調査機関：USPC、FDA、Pfizer Inc.

USP 対応者：Roger L. Williams (Executive Vice President and Chief Executive Officer)、Ronald G. Manning, (Vice President, Standard Operations), Eric B. Sheinin (Vice President, Information and Standards Development), Roger Dabbah (Director, Complex Actives Information and Standards Dev.), Joseph G. Valentino (Senior Vice President, Secretary and General Counsel), Enrique Fefer (Director, International Affairs), Todd L. Cecil (Director, Non-Complex Actives Information and Standards Dev.)

FDA 対応者：Yana R. Mille (Director, Compendial Operations Staff)、Larry A. Ouderkirk (Microbiologist)、Julia L. Ho (Associate Director for Asia & the Pacific)

Pfizer Inc. 対応者：Jeffery J. Blumenstein、S-W. Lucia Sokol、Janeen Kincaid、Joseph F. Taylor、Karen M. Migliaccio、Shiger Hayashi、Kimiya Okazaki、Robert G. Baum

### 1. 概要

USP は公的機関ではなく民間の非営利団体で、主顧客は業界であり、財源は本と標準品の販売でまかなっている。FDA とは親密な関係にあり、USP は法律で公的 (Official) な基準と認められており、規制である。FDA のインスペクションでは USP が使用される。

### 2. USP の組織

Staff は専任で300人 (科学関連事務局、出版、標準品の製造と評価、情報技術、顧客サービス) である。

USP コンベンションの構成は400人以上で、大学・学会、医学会、薬学会が60%、製薬業界5%となっている。

任期は5年で、方針を決定し、USP の4名の役員、11名の理事会、専門家会議メンバーを選び決定する。専門家会議は62名の専門家からなり、彼らが専門家委員会 (Committee)

の委員長となる。

専門家会議には General policy について 11 委員会、Non Complex 原薬(11 委員会)と添加物(3 委員会)、Complex 原薬(5 委員会)、情報 (組織体制 15 委員会、cross Cutting 14 委員会)、栄養補助食品がある。専門家委員会には 700 名以上のボランティアが参加しており、その構成は政府が 16%、大学が 36%、業界関係者が 48%である。

改正は正当な理由と適切な方法、規格とデータを持って専門家委員会が決定し、2ヶ月に1回発行する Pharmacopeial Forum (PF) へ掲載する。否定的な意見が出てきたときは、案を止めるかどうか決める。委員会がネガティブな回答を入れることもある。

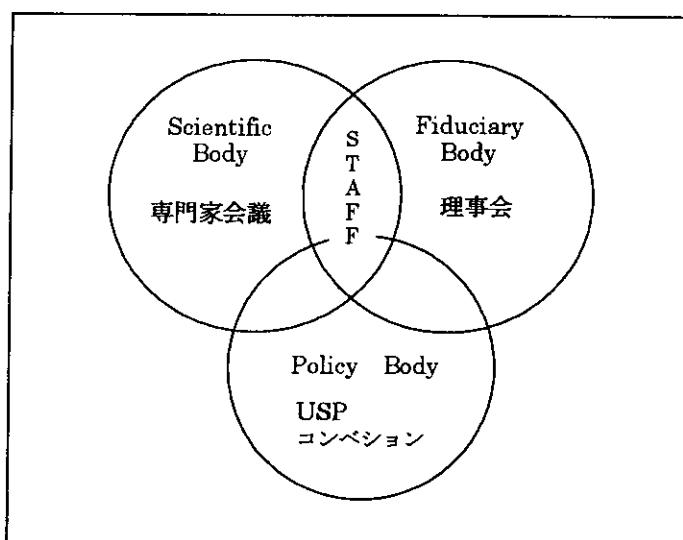


図5 USPの組織概念図

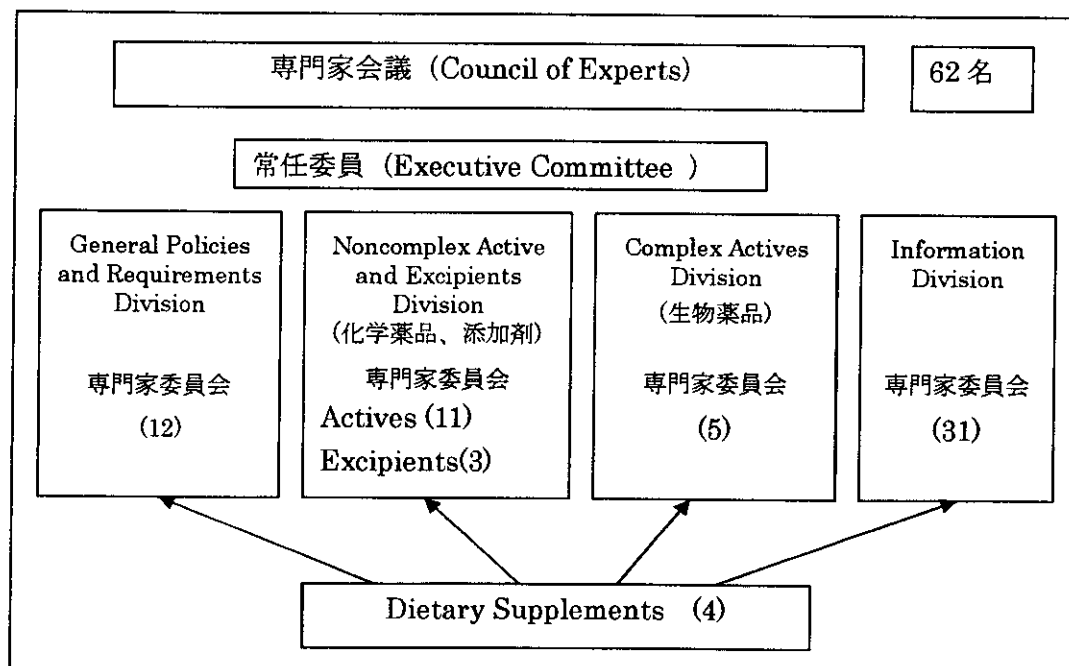


図6 USPの専門家組織

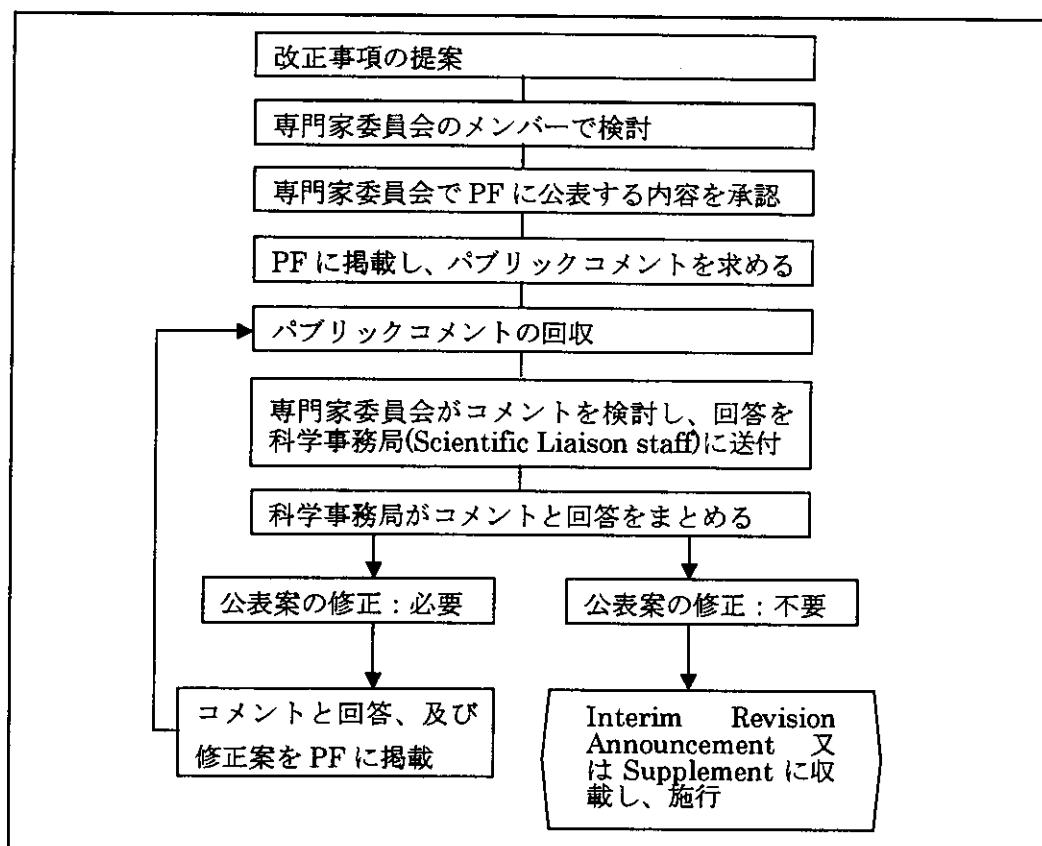


図7 USPの改正手順

### 3. 各条収載体制

USPとしては特許が切れる6年前から準備を始め、これまで承認後の最速のものでは1年で収載した例があるとの説明であったが、FDAは特許の切れる3～4年前から準備を始めることを期待していた。一方、大手企業は特許の切れる2年前から準備を始めればよいと考えている。各条の収載を要望するのは製薬業者であるが、acceptance criteriaは承認規格と同じである。USPは市場に対してはminimum requirementである。米国には日本のような保険制度がないが、65歳以上の患者には高齢者医療保険制度があり、USPに収載されると患者に保険が支払われることになる。

各条の変更にはしっかりした根拠が必要であり、提案する場合にはバリデーションデータが必要である。各条の確認試験は2つの異なった方法、安定性を評価できる方法(定量法又は純度)を採用する。不純物については将来的にはICH-Q3に従いたいと考えている。異なった合成ルートにおける不純物の管理方法を検討し次年度ガイドラインに載せたいとの見解を持っている。

製剤の場合はリリーステスト(溶出等)、分解物、含量均一性、無菌、エンドトキシンを含むべきであるが、製造工程の不純物は含む必要はない。不純物の考え方はICH-Q6Aに従う。改正プロセスは提案、スタッフから専門家へ送付、PFへ、意見を専門家委員会でレビュー、専門家委員会あるいは運営委員会で承認する。各条の現状の収載品目数は原薬が1518、製剤が2226、General Chapterが162、進行中の数はそれぞれ197、178、30で、予定しているものが、それぞれ673、1053、32である。673品目が6年以内に特許が切れることとなる。

また、原案の提出には日本のような特に決まった書式はない。

USP へ掲載された後、承認取り消しされたとき、副作用が強く使用されなくなったときは削除される。

#### 4. Pharmacopeial Forum (PF) について

PF のステージは Preview、In-Process Revision、Interim Revision Announcements からなり、その内容を下表に示す。

表3 Pharmacopeial Forum の内容

PF Stages	内 容
Preview	改正初期案 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 公的にするのにスケジュール化されていないもの</li> <li>・ 検討の初期段階（新技術のもの）</li> <li>・ 新規各条でマルチソースのもの</li> <li>・ 長期間のパブリックコメントが必要なもの</li> </ul>
In-Process Revision	採用を前提とした改正案 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 公的な実施のためにスケジュール化されたもの</li> <li>・ 公的实施前にコメントを求めるもの</li> <li>・ パブリックコメント期間は 60 日</li> </ul> コメントにはデータをつけるべきである。
Interim Revision Announcements	採用された改正事項 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追補の間に早く official にする機構</li> <li>・ 効力を発する期日を記載</li> <li>・ 自動的に次回追補に収録される。</li> <li>・ 新規標準品のリスト</li> </ul>

#### 5. 国際調和

局方調和したものは尊重し、反映している。エンドトキシンは調和した方法を記載しているが、まだ、調和にサインした旨の記載はしていないが、調和した旨の記載方法が PDG で方法が決まればそれにしたがって記載する。

#### 6. 標準品

出荷数は 9 万個、値段は平均 25000 円/vial、候補品は先発メーカーへ依頼するが、寄贈が 20% で後発企業が供給する場合もある。企業から受理し、番号をつけて、評価するラボに送付する。評価結果を委員会メンバー(ボランティア)へ送付し、委員は 2 週間以内にコメントを出す。1 グループは 1 年に 130 個を処理する。

ラボで評価は最低 3 箇所で行う。会社、USP、FDA で評価する。標準品の評価委員会は 11 人で構成されている。3 チームに分ける、全員一致が必要である。

各条に載せるときと同時に載せ、各条と同じ品質レベルである。また、各社で社内標準品を設定することは認められている。標準品候補品は無償で企業から提供されている。

7. 普及・適合表示その他について： USP の情報吸収のための会議を行い、学会のみではなく、他国の情報を得るようにしている。教育を実施し、教育には方法についても指導を行っている。

日本では日局適合品の場合、ラベルに「日局」表示を行うが、USP では表示しないが、同じタイトルの場合 USP に適合しなければならない。USP に適合しない場合は USP 不適合の表示が必要となる。



## 8. USPとFDAの関係

FDAには5部門あるが、USPと関係が深いのはCDER (The Center for Drug Evaluation and Research) であり、CDERにはUSPのレビュー要員がいる。化学薬品・製剤についてのレビュー・試験はCDERの製剤officeで行う。FDAには19箇所のフィールド、13のラボを持っており、USPからの依頼でFDAのラボが試験を行うことが可能であるが、通常は標準品についてのみ実験を行っている。

FDAはPFの確認だけではなく、多くのFDA在籍者が、専門家委員会として個人の立場でUSPに参加している。PFの確認については、PF内容に問題があれば、FDA内のCDER以外の専門家にも送りレビューする。レビューは広範に行い、場合によってはフィールド実験室にも情報を送り、専門家の意見を調整してFDAとしては一つの意見としてUSPへ送る。この際、会社の秘密情報は出さない。USPには現在エアゾール、添加剤、GMP、BSEなど17のプロジェクトがあるが、これらのプロジェクトにはFDAとして参加することもある。また、それ以外にもステイクホルダーのフォーラムがあり、FDAとして参加している。また、USPとFDAは定期的なトップ会談を3~4ヶ月に1回の割合で行い、また、コミッションレベル、ハイレベルミーティングが常に行われており、USPと親密な関係にある。ただし、FDAはUSPの運営委員会には参加しておらず、最終決定はUSPにある。

ジェネリックのFDAの審査はUSP規格を基本とする。USPはミニマム規格であり、各条は後発品にとって有用でFDAも方法論として標準化されているとレビューしやすい。後発がUSP掲載案を出した場合、先発がこれに合わせる必要も出てくる。FDAとしては適切な規格となるようガイドすることになるが、企業との調整はUSPが行う。

品質管理でのUSP、承認法以外の新しく開発された試験法で評価することは妥当性があれば認めているが、査察時にバリデーションデータを確認する。背景にはUSPでは開発途上国のことを考慮した方法の場合もあり古典的な方法を使用している場合もある。

PDGについて局方の調和は重要であり、FDAは直接関与していないが、ICH、PFを通じて関与している。局方で国際調和された条件はFDAも認める。しかし、局方で調和されたが、部分調和の場合は調和していない部分はUSPに従う。局方の完全の一致は難しく同等な結果が出るところが限界ではないかとFDAは考えている。

## 9. USP掲載についての米国企業の考え

USPはOfficialであり、有用なものは早く掲載し、患者に品質を担保していることを示す考えを持っている。先発企業としては、特許有効期間内に掲載することは、標準品が他社に入手可能となることの問題があり、特許が切れる前の3~4年前から作業を開始し、特許の切れる少し前に載せるようにしている。掲載に当たって規格は承認規格・試験方法で原案を提出し、新たな作業が発生することはない。PFでコメントが来て変更される場合に問題となる。

USPはUSP Staff agentと実験者レベルでコンタクトできる。

USP掲載への企業として掲載に対応できるのは1年で4~5品目が限度と考えている。FDAは新薬を評価する部署と後発を審査する部署が異なり、必ずしも先発品と後発品が同一規格とはならない。できるだけ後発を抑える意味でUSP掲載に意味がある。

USPの利用者は企業のみであり、医療関係者にはUSPDIが使用されている。薬局で再包装されるが、そのための記載をUSPはしていない。

III. 参考資料

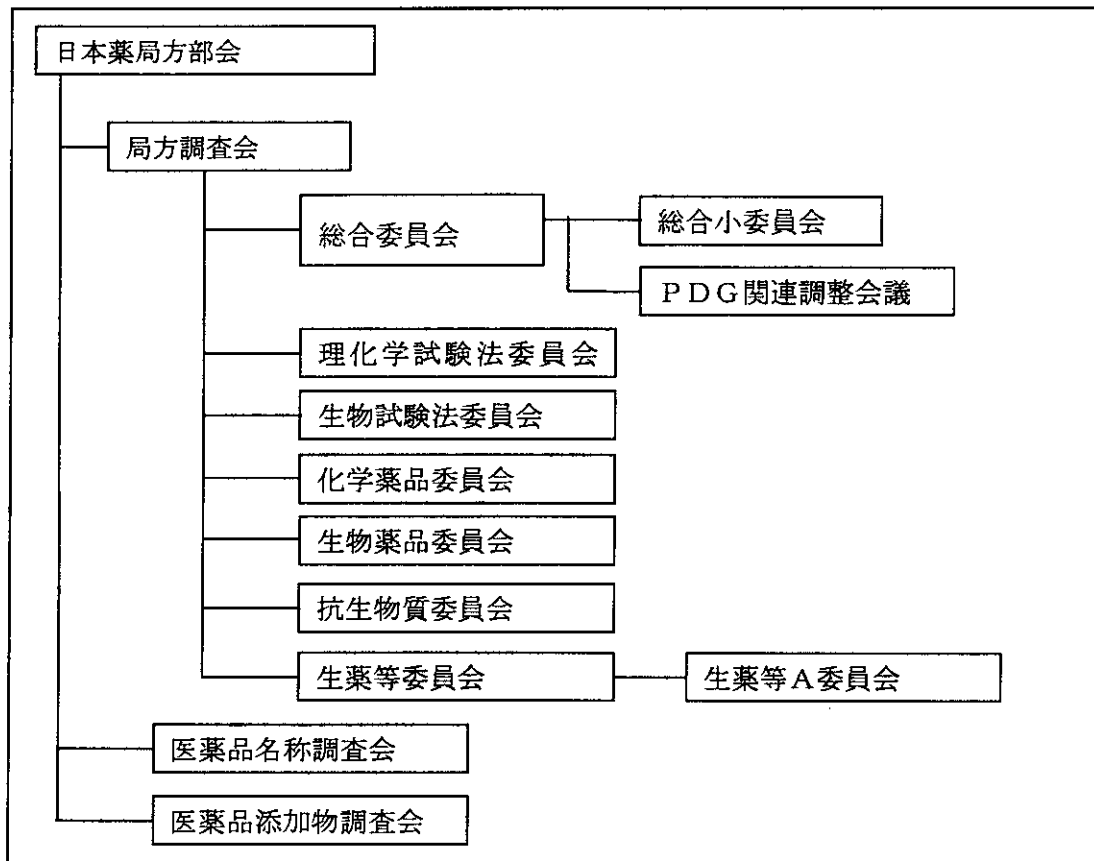


図8 日本薬局方の審議体制

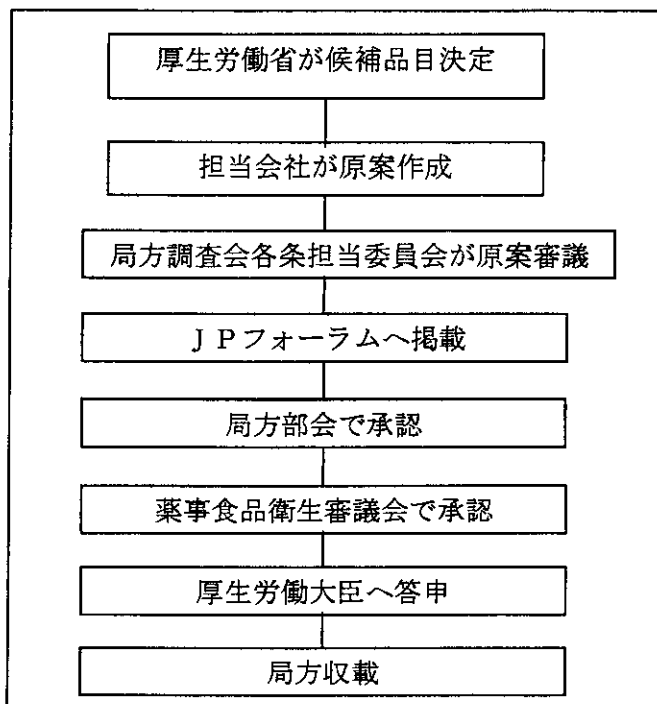


図9 日本薬局方の改正手順の概略

## 日米欧の薬局方の比較

## 法的根拠

調査項目	JP	USP	EP
法的根拠	薬事法 No.145 (1960) 事法第41条	Section 501(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (1938)	加盟国の国内法 条約2001/82/EC, 2001/83/EC

## 局方の役割

調査項目	JP	USP	EP
局方の定義	オフィシャル	パブリック (実質的にはオフィシャル) 注: USPは、非政府の非営利組織で発行しているが、FDAとの関係は深く、後発会社はUSP規格に従わなければならない。	オフィシャル
局方の役割	規制当局: 局方収載品の品質に対する許可基準	規制当局: 局方収載品の品質に対する許可基準	規制当局: 局方収載品の品質に対する許可基準
	業界: 開発時の規格及び試験方法の学術的、技術的ガイド 教育: 薬学教育の基礎的参考書	(USPに適合しない場合、通常承認されないが、承認されたとしても、non USPの記載が必要で、高齢者医療保険制度の適用がない。)	業界: 開発時の規格及び試験方法の学術的、技術的ガイド

## 運営

調査項目	JP	USP	EP
リソース	予算: 国家予算  人的資源: 国立試験研究機関、地方試験研究機関、大学、公益法人 (公定書協会、学協等)、業界団体	予算: 標準品、出版物等による収益 (独立採算) 人的資源 (外部専門家): 政府、5カ国の外国政府、国立研究機関、州立研究機関、業界団体、消費者団体、外国薬局方等国際組織	予算: 加盟国からの出資金及び標準品、出版物等による収益 人的資源 (外部専門家): 加盟国、業界、アカデミア
事務局	JPの専従者: 2名	スタッフは専任で300人 (科学関連事務局、出版、標準品の製造と評価、情報技術、顧客サービス等)	EDQMスタッフ: 約120人 (4部局、3係) (図2参照)
ポリシーの決定	薬食審→厚生大臣	専門家会議	EPコミッション

## 改訂プロセス

調査項目	JP	USP	EP
プロセス	図9参照	図7参照	図4、表2参照
通則の改定	総合小委員会→総合委員会	各パーティがコメントを提出→エキスパートコミッティ	EU各国の当局、団体→EDQM
一般試験法の改定	理化学試験法委員会、生物試験法委員会等	同上	専門家グループ (表1参照)
新収載品目の選定方針 (企業の協力)	保険・医療上重要な医薬品とその原薬 (断るケースがある)	個別企業からの収載要望 (特許が切れるまでに全品目収載することが官民一緒の認識)	治療上の重要性、加盟国の使用状況、品質上の問題、国家間の調和の必要性等が重要な基準 (たまに断るケースがある)
選定組織	総合委員会 決定: 審査管理課	不要	各国の代表、専門家グループ、事務局から提案する。企業はそれらを経由して提案することが出来る。 決定: EPコミッション
収載時期	14局までは、複数の後発品の上市後から始められていた。	パテントの切れる6年前から準備を始める。(USPC) FDAの見解としては、パテントの切れる3~4年前から準備を始めることを期待していた。また、大手企業は、パテントの切れる2年前から準備を始めれば良いと考えている。	各条はパテントの切れる少なくとも2年前に得られるべきである。
ドラフトの作成	事務局が決定した原案作成会社に規格及び試験方法案と根拠データの提出を求める。	企業が新薬承認の規格及び試験方法に基づき案を提出	コミッションが4方法 (表2参照) のうちの一法を選び、作業プログラムをウェブサイト上で公表すると共に、製薬団体に案内し協力を求める。

審議・調査	化学薬品委員会、生物薬品委員会、抗生物質委員会、生薬等委員会、添加物調査会 ↓ 日本薬局方部会 (図8参照)	エキスパートコミッティ(専門家委員会) ↓ エグゼクティブコミッティ(常任委員会) (図6参照)	4方法のいずれかの方法による。  (表2参照)  (図4参照)
パブリックレビュー	JP Forum (4回/年) (コメント→厚生労働省)	USP Forum (6回/年) (コメント→専門家会議 注:FDAはフォーラムで初めてコメントができる。)	Pharmeuropa (4回/年) (コメント→EDQM)
正式承認	局方部会→薬食審→厚生労働省	エキスパートコミッティ又はエグゼクティブコミッティ	EPコミッション
改訂頻度	新版:1年毎 追補:2回/5年 一部改訂:官報でタイムリーに通知	新版:1年毎 追補:2回/年	新版:3~5年毎 追補:3回/年
透明性/機密情報の保護	現在はマルチソースの品目が記載対象になっており必要な機密情報の保護がなされている。(シングルソースの検討に際しては、知的財産権の保護の観点からシステムの検討が必要である。)	公聴会、フォーラム等で情報を公開している。(機密保持の必要な部分の検討は、先発企業とUSPの担当者のみで検討される。)	事務局で取り扱われる。製造業者が提供した情報の秘密厳守を要望する場合、通常、契約を結ぶことは可能である。方法4(表2参照)は、ワーキングパーティの委員は各国の行政官であるので、おおいに秘密性は確保されている。

#### 標準品

調査項目	JP	USP	EP
組織	現在 国立医薬品食品衛生研究所:主に生物薬品の標準品を扱う。 公定書協会:主に化学薬品の標準品を扱う。 国立感染症研究所:抗生物質の標準品を扱う。 国立医薬品食品衛生研究所及び公定書協会には、それぞれ別途標準品評価委員会がある。 2004年4月から 公定書協会:化学薬品、生物薬品の標準品を扱う。 国立感染症研究所:抗生物質の標準品を扱う。	USPスタッフの30%が標準品の業務に携わっている。サイエンティスト10人、パッケージング20人、R&Dラボ(解決しにくい問題においてエキスパートを助ける)25人。 標準品評価委員会はUSP外の委員で構成さ	EDQMの第三部で取り扱われる。すべての標準はEDQMが保管、配布を行う。品質のモニタリングの仕事もEDQMが行う。
原料入手	原則購入	原則寄贈	原則寄贈
品質基準の設定方法	化学薬品委員会又は生物薬品委員会→公定書協会、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所でそれぞれ試験法決める。	コミッティで試験法決める。	用途(一般用、不純物用、定量用、微生物学的含量用、キャリブレーション用)により異なる。(付表1参照)
品質評価方法	3~4ヶ所で試験する。 公定書協会の標準品は、委託された外部専門家が試験結果を評価する。国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所の標準品は内部専門家が評価する。	3ヶ所のラボ(先発会社、USP、FDA)で試験する。偏差が大きい場合、ラボの数増やす。リテストは1つのラボで行う。結果をEメールで評価委員に送り、2週間以内にコメントもらう。全員一致の評価で許可される。	定量用の標準品の場合、出来る限り6ヶ所の試験所で行う。他の標準物質はそれより少ない試験所で行う。(付表1参照)
品質	含量:99.0%以上。99.5%以上が望ましい。 99.0%以下の場合:含量の表示を行う。	2000年までの品目:含量表示なし(98%でも100%とみなす。順次含量表示に変更する予定) 2000年以降の品目:含量表示している。	各条の規格に適合。特別な純度は、通常要求されない。定量用標準品には、含量をラベル表示する。(付表1参照)
充填量	試験量の3倍	一定容量(100~200mg)	試験量の2~3倍

#### その他

調査項目	JP	USP	EP
局方記載のメリット	業界:承認手続きが容易になる。 規制当局:薬務行政が容易になる。	開発メーカーには以下のメリットがある。1)一変申請等の追加業務を必要としない。2)他社は、設定した基準に従わなければならない。3)USP規格品とうたえる。4)USPと協働で各条を開発し、そのプロセスにおいても発言できる。5)標準品原料の提供(標準品を購入しなくて良い)	公共の健康のために、すべての製造業者用の品質を定める。承認手続きを容易にする。他の国々における医薬品の流通を促進する。

(付表 1)

## 欧州薬局方における標準品品質評価の考え方

### 【化学的標準物質】

- A. 一般的に、通常の前薬の中から選択した高品質のロットは標準物質として十分な品質を有する。品質の最も重要な管理は、その標準品の用途の試験項目を行うことである。通常、少なくとも一つの試験施設で医薬品各条のすべての試験項目について試験する。NMR、質量分析のような物理化学的な方法を追加すると特性に関する評価力が上がる。
- B. 不純物の標準品の管理は、標準品が限度試験に使われる場合、より徹底的に行われる。TLC 用には、90%以上の純度でよいが、ガスクロ、液クロ用には、より高い純度が要求される。標準品が試験法に記載されている場合は、その物質に相当することの証明をするために確認の試験を行わなければならない。不純物が前もって用意されるか最初に単離されるなら、NMR、質量分析、元素分析等適切な化学的、物理化学的試験を行い特性を評価しなければならない。
- C. 化学的標準物質 (CRS) が定量用標準として用いられる場合、試験内容は、非常に広範になる。数ヶ所のラボが協同して、多様な技術を用いて試験することが望ましい。比色法や紫外吸収スペクトル法のような特異性のない定量法が適用される場合は、原薬中に含まれる不純物の相対的反応性又は相対的な吸収をチェックしなければならない。特異的な定量法を適用する場合は、不純物量を測定することが特に重要である。そのような場合、可能なら絶対定量法も含め、実施可能な多くの方法により標準品用の物質を試験するのがベストである。酸性及び塩基性物質については、アルカリ又は酸で滴定するのが簡単であるが化学量論的であることが知られている他の方法を用いても良い。ケースによっては Phase solubility analysis や示差熱分析を用いても良い。
- 水分、有機溶媒、無機不純物及び有機成分の合計は 100%になる。定量用標準品として用いられる殆どの標準品は、通常” as is”と表現されるので、非特異的定量での水分と残存溶媒量、特異的定量での不純物量を測定することが CRS を設定するときには不可欠になる。
- D. 微生物学的定量用 CRS は、まず各条の化学試験を行い、結果が満足できれば、国際標準を用いて協同の微生物学的定量を行う。力価は国際単位で表される。国際標準が存在しないときは、EP 単位が用いられる。
- E. CRS がキャリブレーション用として用いられる場合、定量用標準として使用される CRS のように、試験内容は相当ある。その純度が適当であることを確かめるために、提案された物質を数ヶ所のラボが協同して多様な技術を用いて試験することが望ましい。適当な装置を用い物質の必須の特性の測定により値を設定する調査においても、その物質が適切だと考えられた後に、適切な数の協同ラボが参画して値を設定する。

別添6

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
谷本 剛	第十五改正日本薬局方原 案作成要領について	月刊薬事	44巻 6号	1131-1143	2002
谷本 剛	医薬品各条の原案作成要 領について	大阪医薬品協 会会報	649号	26-54	2002

20021001

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。